23-03-06-1292306

Cabinet Bede

INTELLECTUAL PROPERTY CONSULTANTS
PATENTS - TRADEMARKS - DESIGNS
ESTABL. 1876

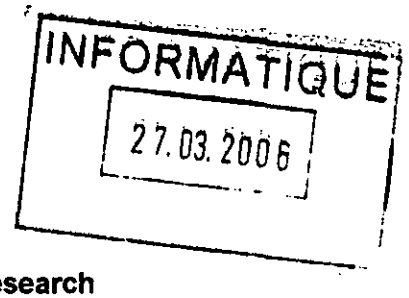
MEMBERS OF
THE BELGIAN CHAMBER OF
INDUSTRIAL PROPERTY CONSULTANTS
FICPI - AIPPI - INTA - BMM - UNION

BELGIAN & EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
BENELUX & COMMUNITY TRADEMARK AGENTS

Le 23 mars 2006

OFFICE DE LA PROPRIETE 1292306
INTELLECTUELLE (O.P.R.I.)
Boulevard du Roi Albert II, 16
B-1000 BRUXELLES

N/Réf. : FdK/NP/ND

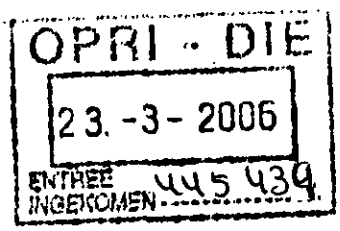


Brevet européen N° **1 292 306** délivré le **04.01.06**
au(x) nom(s) de : **- Nicholas Piramal India Limited**
- Council of Scientific and Industrial Research

Messieurs,

Conformément à l'article 5.1 de la loi du 8 juillet 1977, nous annexons à la présente, un exemplaire de la traduction du fascicule du brevet européen cité en rubrique.

Veuillez agréer, Messieurs, nos salutations distinguées.



CABINET BEDE S.A.

de Kemmeter, François
Mand. Agr. 0801

P.S. : Prière de nous retourner le duplicata ci-joint à titre d'accusé de réception.

CABINET BEDE S.A./N.V.
BOULEVARD GENERAL WAHIS 15
1030 BRUSSELS (BELGIUM)

ENT. NO. (VAT): BE 0458484455

TEL : + 32 2 779 03 39
FAX : + 32 2 772 47 80
E-MAIL : mail@bede.be

(11) Numéro de publication européen : **1 292 306**

(12) **TRADUCTION DU BREVET EUROPEEN (B1)**

(21) Numéro de dépôt de la demande de brevet européen : **00 993 875.4**

(22) Date de dépôt de la demande de brevet européen : **30.08.2000**

---

(54) Titre : KIT UTILISE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME COMPRENANT CHLOROQUINE ET BOULAQUINE

---

(73) Titulaire(s) du brevet :

- Nicholas Piramal India Limited
- Council of Scientific and Industrial Research

(45) Numéro et date du Bulletin européen où la mention de la délivrance a été publiée : **06/01** du **04.01.2006**

1292306

DOMAINE DE L'INVENTION:

La présente invention concerne un kit combiné destiné à être utilisé dans le traitement du paludisme et un procédé pour produire ce kit. En particulier, la présente invention concerne un kit combiné comprenant des agents anti-paludisme, le 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone et la chloroquine. Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation du kit combiné contenant un agent anti-paludisme, le 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone et la chloroquine contre la récidive du paludisme à *Plasmodium vivax* pour une meilleure observance du patient. La présente invention concerne en outre un procédé pour le traitement du paludisme provoqué par *P. vivax*.

ARRIÈRE-PLAN DE L'INVENTION:

Le paludisme, provoqué par un protozoaire parasitaire nommé *Plasmodium*, est l'une des maladies parasitaires tropicales les plus graves et les plus complexes. Généralement, le paludisme, chez l'homme, est provoqué par quatre espèces de parasites paludiques qui sont *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. *P. falciparum* et *P. vivax* sont les plus répandus de ces pathogènes et sont responsables de la plus grande part de

la mortalité et de la morbidité associées à ces types d'infections.

On sait que les parasites paludiques suivent un cycle de vie complexe chez l'homme, qui est initié par la piqûre d'un sujet femelle du moustique *Anopheles*. Lorsque le moustique pique un hôte, certains des sporozoïtes sont injectés dans la circulation sanguine de l'hôte et, par l'intermédiaire de la circulation, atteignent le foie, où ils se multiplient et libèrent des mérozoïtes dans la circulation sanguine, qui envahissent ensuite les érythrocytes. Dans le cas des infections par *P. vivax*, la plupart du temps, les parasites restent dormants dans le foie, au stade d'hypnozoïde. Les hypnozoïtes sont réactivés et relancent les parasitémies du stade sanguin, provoquant la récidive. Il a souvent été observé que les personnes infectées par *P. vivax* ne présentent pas de symptômes pendant de très longues périodes après l'épisode initial mais redeviennent symptomatiques après un certain temps (Korean J. Intern. Med., 1999, Jul.; 14(2):86-9).

Plusieurs médicaments, d'origine naturelle ou de synthèse, ont été mis au point pour le traitement du paludisme. La quinine et l'artémisinine sont les médicaments couramment connus, d'origine naturelle, qui sont les plus utilisés dans le traitement du paludisme. Plusieurs médicaments anti-paludisme de synthèse, comme la chloroquine, la méfloquine, la primaquine, l'halofantrine, l'amodiaquine, le proguanil, le maloprim sont connus dans la littérature. De tous les agents anti-paludisme de synthèse, la chloroquine est le plus prescrit pour le traitement du paludisme de tous types, depuis plus de soixante ans.

La chloroquine est à ce jour le traitement efficace des infections paludiques à *P. vivax* mais certaines souches de *P. vivax* présentent une résistance à ce médicament bien connu (*Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1999 *Apr; 93(3):225-*

230). Ces dernières années, le paludisme résistant aux médicaments est devenu l'un des problèmes les plus graves liés à la maîtrise du paludisme. La résistance aux médicaments nécessite d'utiliser des médicaments qui sont plus coûteux et qui peuvent présenter des effets secondaires dangereux. Afin de surmonter les problèmes liés aux résistances médicamenteuses, des traitements comprenant des associations d'agents anti-paludisme sont de plus en plus utilisés. Plusieurs combinaisons anti-paludisme sont déjà connues dans le cadre de la chimiothérapie anti-paludique. Par exemple, une association d'amodiaquine et de tétracycline, une association de sulfadoxine et de pyriméthamine connue sous le nom de fansidar, sont des traitements connus du paludisme à *P. falciparum*. Fansimef également, association de mefloquine avec la sulfadoxine et la pyriméthamine, est utilisé contre les souches multirésistantes de *P. falciparum*.

Le brevet US N° 5 998 449 décrit un procédé pour le traitement du paludisme dans lequel une association d'atovaquone et de proguanil est utilisée pour le traitement du paludisme. Dans le brevet US N° 5 834 505, une association de fenozan et d'un autre agent anti-paludisme choisi parmi l'artémisinine, l'artésunate sodique, la chloroquine, la mefloquine, est décrite pour le traitement préventif et curatif du paludisme.

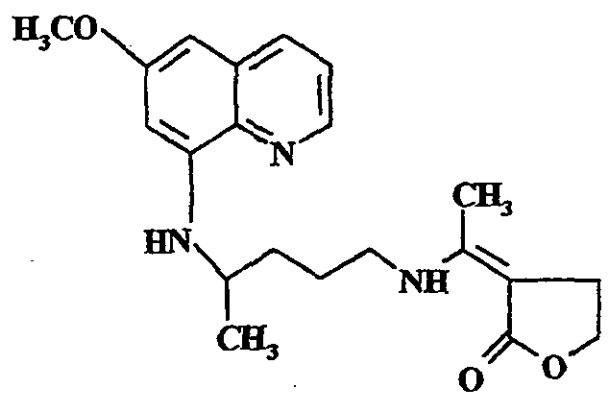
Toutes les associations anti-paludiques décrites ci-dessus sont généralement utilisées pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*. Aucun des traitements combinés anti-paludiques standard ne s'est révélé favorable pour le traitement du paludisme à *P. vivax*, qui est le type de paludisme le plus récidivant. Pendant très longtemps, la chloroquine a été utilisée pour le traitement d'infections à *P. vivax*, cependant, la chloroquine n'éradique que les stades érythrocytaires asexués de *P. vivax* et n'élimine pas les hypnozoïtes. Jusqu'à récemment, la primaquine a été le

médicament de choix pour le traitement de la récidive du paludisme. Généralement, le traitement standard de l'infection paludique par *P. vivax* comprend un traitement combiné séquentiel de chloroquine et de primaquine dans lequel la primaquine est administrée pendant 14 jours après le traitement de trois jours par la chloroquine. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recommande aussi un traitement de 14 jours par la primaquine pour l'infection paludique par *P. vivax*. Un traitement plus court associant chloroquine et primaquine a aussi été tenté dans lequel la primaquine a été administrée pendant seulement cinq jours après le traitement par la chloroquine. Cependant, l'issue de ce traitement n'a pas été encourageante, puisque le pourcentage de récidive a été supérieur à celui du traitement standard incluant 14 jours de primaquine (Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 93(6), 641-643). La primaquine est aussi connue pour provoquer une anémie hémolytique chez les sujets présentant une déficience en l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (Pharmacol Rev. 21:73-103 (1969); Rev. Cubana Med Trop, 1997; 49(2):136-8). De plus, la toxicité de la méthémoglobine est un autre effet indésirable prévisible lié à la dose associé à la primaquine. Il est inutile de préciser que, dans le cas d'un traitement combiné séquentiel, le patient peut ne pas terminer le traitement une fois que les symptômes du paludisme ont diminué, ce qui peut accroître les risques de récidive. Ainsi, le traitement associant chloroquine et primaquine n'est pas sûr du point de vue de la toxicité de la primaquine et présente une limitation supplémentaire associée à l'observance du patient en raison d'une durée plus longue du traitement.

Un autre agent anti-récidive, la tafénoquine, est décrit dans le brevet US N° 4 617 394. Bien que ce médicament soit plus efficace que la primaquine, il s'est révélé entraîner une toxicité liée à la méthémoglobine près de trois fois supérieure à celle de la primaquine (Fundam. Appl. Toxicol.

1988, (10)2, 270-275) et il présente donc des inconvénients du point de vue de la sécurité d'emploi.

Le composé 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone est un dérivé de la primaquine. Il a été décrit dans la description de brevet indien N° 158111 comme 6-méthoxy-8-(4-N-(3'-acéto-4',5'-dihydro-2-furanylamino)-1-méthylbutylamino)quinoline, dont la structure a été révisée pour donner la structure représentée par la formule I ci-dessous. Sous cette forme révisée, le composé est nommé 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone (ci-après nommé composé I). La structure révisée est décrite dans WHO Drug Information Vol. 13, p. 268 (1999).



I

Le composé de formule (I) s'est révélé plus sûr et moins toxique que le composé mère, la primaquine (Am. J. Trop. Med. Hyg., 1989 Dec.; 41(6):635-637). Son activité anti-récidive s'est révélée comparable à celle de la primaquine.

Pendant de nombreuses années, la primaquine a été le seul médicament utilisé pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax*. La primaquine s'associe à plusieurs effets indésirables graves, c'est pourquoi il est nécessaire de développer des agents qui soient plus efficaces et/ou moins toxiques que la primaquine. Le composé I s'est révélé présenter une activité anti-récidive comparable à celle de la primaquine (Am. J. Trop. Med. Hyg., 41(6):633-637

(1989)). Cependant, ce composé s'est révélé entraîner une formation moins importante de méthémoglobine (Am. J. Trop. Hyg., 41(6):638-642 (1989)) et avoir aussi moins d'effet sur les enzymes de défense anti-oxydantes que la primaquine (Biochem. Pharmacol. 46(10):1859-1860 (1993)). Ainsi, ce dérivé (I) de la primaquine s'est révélé moins toxique que le médicament parent, la primaquine. L'étude de l'activité anti-récidive du composé (I) a été réalisée pendant sept jours, avec la chloroquine, contre *P. cynomolgi* (Am. J. Trop. Med. Hyg., 41(6):633-637 (1989) et non contre *P. vivax*. De plus, les études de toxicité rapportées dans Am. J. Trop. Hyg., 41(6):638-642 (1989) et dans l'Indian Journal of parasitology, 1993, 17(1):15-26 concernent le paludisme provoqué par *P. cynomolgi*. Aucun des documents disponibles dans la littérature n'enseigne un traitement à court terme efficace d'environ 5 à 8 jours contre *P. vivax* ni la prévention de la récidive par l'utilisation d'une association spécifique de médicaments.

De plus, Ann Trop Med Parasitol, 1999, Dec; 93(8):809-812 et Trans R Soc Trop Med Hyg, 1999, Nov-Dec; 93(6):641-3 décrivent des études comparatives de la primaquine dans des traitements de 5 jours et de 14 jours de patients normaux et de patients présentant une déficience en G6PD. Le traitement incluait l'administration de chloroquine pendant les trois premiers jours, suivie de l'administration de primaquine pendant cinq jours ou de l'administration de chloroquine pendant les trois premiers jours suivie de l'administration de primaquine pendant 14 jours. Les résultats de ces études montrent qu'un traitement de 5 jours par la primaquine n'assure aucune maîtrise de la récidive et n'est pas bénéfique comparativement à un traitement de 14 jours par la primaquine.

C'est pourquoi nous avons besoin, depuis longtemps, d'un remède pratique, efficace et sûr, assurant l'observance des

patients, pour la guérison radicale de l'infection paludique par *P. vivax*.

Les présents inventeurs ont découvert que ce besoin pourrait être satisfait en fournissant un traitement consistant en une utilisation régulée de chloroquine et de 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone de formule I pendant entre 5 et 8 jours.

Il a aussi été découvert que le traitement pourrait être exécuté de manière particulièrement efficace et simple en fournissant un kit combiné comprenant deux agents anti-paludisme, à savoir la chloroquine et le 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone, et un mode d'emploi donnant des instructions pour l'administration des deux agents anti-paludisme pendant la durée du traitement.

Ainsi, la présente invention concerne un kit combiné pour le traitement du paludisme à *P. vivax* comprenant:

a) une dose prédéterminée d'un premier agent anti-paludisme, à savoir la chloroquine;

b) une dose prédéterminée d'un second agent anti-paludisme, à savoir le 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone;

c) un matériel d'instruction contenant des instructions pour administrer les deux agents anti-paludisme pendant la période de traitement, où les agents anti-paludisme sont fournis pour une période entre 5 et 8 jours.

La présente invention fournit en outre des kits combinés et un moyen pour traiter le paludisme causé par *P. vivax* comme définis dans les revendications jointes.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

Selon un aspect préféré de l'invention, un kit combiné est fournit pour le traitement du paludisme provoqué par *P. vivax* pendant une période entre 5 et 8 jours comprenant:

1. une dose prédéterminée de l'agent anti-paludisme chloroquine sous forme de comprimés et;

2. une dose prédéterminée de l'agent anti-paludisme 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone (I) sous forme de gélules;

3. du matériel d'instruction pour l'administration des deux médicaments anti-paludisme.

Conformément à un mode de réalisation classique de l'invention, un kit combiné est fourni pour six jours de traitement du paludisme causé par *P. vivax*, comprenant:

a) cinq comprimés contenant 500 mg de phosphate de chloroquine (équivalant à 300 mg base);

b) cinq gélules contenant 25 mg de 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone;

c) un matériel d'instruction pour indiquer l'administration du traitement de la manière suivante:

(i) administrer trois comprimés contenant 500 mg de phosphate de chloroquine (équivalant à 300 mg base) le premier jour;

(ii) administrer une gélule contenant 25 mg du composé I en même temps qu'un comprimé de 500 mg de phosphate de chloroquine (équivalant à 300 mg base) du deuxième jour au troisième jour; et

(iii) administrer une gélule contenant 25 mg du composé I du quatrième jour au sixième jour.

LE KIT

Le kit utilisé dans la présente invention peut être une ou plusieurs bandes dans lesquelles les agents anti-paludisme sont emballés individuellement ou en association. Le kit peut en outre comprendre un emballage sous la forme d'une petite boîte en carton ou autre. Les instructions sont sous la forme d'instructions imprimées fournies dans le carton. Les instructions peuvent aussi être imprimées sur le carton et/ou sur la ou les bandes elles-mêmes. Les instructions peuvent être en anglais et/ou en une langue nationale ou régionale quelconque. Une illustration d'un matériel d'instruction pour un traitement de six jours est présentée dans le tableau I ci-dessous, mais d'autres formes de matériaux d'instruction ne sont pas exclues de la portée de l'invention. Le kit combiné est préparé en emballant la ou les bandes dans un emballage en carton sur lequel les instructions pour l'administration des agents anti-paludisme sont contenues.

TABLEAU 1

MANUEL D'INSTRUCTIONS POUR UN TRAITEMENT DE 6 JOURS DU PALUDISME PAR *Plasmodium vivax*

	JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3	JOUR 4	JOUR 5	JOUR 6
COMPRIMÉ DE CHLOROQUINE	Commencer par **2** comprimés	**1** comprimé	**1** comprimé	X	X	X
	1 comprimé après 6 heures	+	+			
gélule du composé de formule (I)	**X**	1 gélule	1 gélule	1 gélule	1 gélule	1 gélule

L'activité curative et la toxicité anti-paludisme radicales du composé I ont été évaluées et comparées à celles de la primaquine. L'activité curative du composé I a été évaluée contre *P. cynomolgi* (une espèce de *Plasmodium* très proche du parasite du paludisme humain *P. vivax*) chez des singes rhésus pendant 7 jours et le composé s'est révélé curatif à 100 % dans une plage de doses de 1,25 mg/kg à 4 mg/kg. Il n'y a en outre pas eu de récidive observée jusqu'à 100 jours après l'arrêt du traitement.

L'efficacité du kit combiné selon la présente invention, contenant le composé I (25 mg), a été évaluée cliniquement et comparée à celle de la primaquine (15 mg) utilisée en combinaison avec la chloroquine dans un groupe de patients au cours d'une étude de surveillance d'un an. L'étude dans son ensemble a confirmé que le kit combiné de la présente invention peut être utilisé efficacement contre une infection paludique par *P. vivax* et que le composé I est aussi efficace que la primaquine du point de vue de l'activité curative radicale.

Bien qu'il soit aussi puissant que la primaquine, le composé I s'est révélé plus sûr que la primaquine du point de vue de la toxicité liée à la formation de méthémoglobine. Dans une étude comparative de la toxicité du composé I et de la primaquine, chez des volontaires humains sains, il a été observé que le niveau de méthémoglobine passait de 2,29 % à 3,02 % pour le composé I (25 mg par jour pendant 7 jours) contre une augmentation de 3,97 % à 16,23 % de la méthémoglobine pour la primaquine (à 15 mg par jour pendant 7 jours). Ainsi, l'étude de toxicité liée à la méthémoglobine prouve que le composé I est nettement plus sûr que la primaquine.

La présente invention inclut donc l'utilisation de cet agent anti-récidive plus sûr, le composé I, avec la chloroquine, sous la forme d'un kit combiné pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax*. Selon un aspect classique décrit ci-dessus, la durée totale du traitement dans lequel le composé I est administré avec la chloroquine est de 6 jours seulement tandis que le traitement associant chloroquine et primaquine dure au total 17 jours.

Ainsi, le nouveau traitement combiné de la présente invention comprenant l'utilisation du composé I en association avec la chloroquine présente des avantages nets en termes de sécurité d'emploi et de meilleure observance par les patients, grâce à une durée plus courte.

Ainsi, l'utilisation du kit combiné de la présente invention contenant de la chloroquine et le composé I devient un traitement très utile du fait de sa faible toxicité. En outre, l'administration concomitante des deux médicaments et la durée plus courte du traitement peuvent aussi améliorer l'observance du patient.

Les comprimés de chloroquine et les gélules du composé I peuvent être obtenus dans le commerce ou préparés par des procédés classiques. Par exemple, les gélules contenant le composé I peuvent être préparées d'abord en mélangeant des quantités appropriées du composé I avec les excipients lactose, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium dans un mélangeur octogonal afin d'obtenir un mélange pulvérisé puis en remplissant des coquilles de gélules en gélatine dure avec le mélange obtenu. Les gélules sont emballées sous blisters en utilisant un film PVC et une feuille d'aluminium autorisés.

La dose des médicaments dépend du besoin d'un sujet et les doses décrites ici sont des doses destinées à l'adulte. Cependant, la présente invention n'est pas limitée aux doses du traitement combiné décrites ici et les doses peuvent varier suivant avis médical. Ainsi, la dose spécifique décrite dans le mode de réalisation typique n'est donnée qu'à titre d'exemple, et des kits combinés non limitatifs pour d'autres formes d'administration sont aussi inclus dans la portée de la présente invention.

Le terme récidive est utilisé ici pour indiquer que les symptômes du paludisme réapparaissent.

La présente invention va maintenant être décrite plus en détail grâce aux exemples non limitatifs suivants:

Exemple 1:

Kit combiné comprenant des comprimés de chloroquine et des gélules de 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone (I).

A. Chaque comprimé contient 500 mg de phosphate de chloroquine équivalant à 300 mg de chloroquine base.

Le comprimé contenant la chloroquine peut être préparé par des techniques classiques.

B. Chaque gélule contient 25 mg de 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone (I).

La gélule contenant le composé I peut être préparée selon la formulation suivante par la procédure décrite:

Composé I	25 mg
Lactose	250 mg
Dioxyde de silicium colloïdal	2 mg
Stéarate de magnésium	10 mg

Procédure:

Le composé I (25 mg), le lactose (250 mg), le dioxyde de silicium colloïdal (2 mg) sont tamisés séparément sur un tamis S.S. N° 40 placé sur un appareil de tamisage vibratoire et transférés dans un mélangeur octogonal et le contenu est mélangé pendant 40-45 minutes. Ensuite, le stéarate de magnésium (10 mg) est tamisé sur un tamis S.S. N° 40 adapté sur un appareil de tamisage vibratoire et transféré dans le mélangeur octogonal. Le contenu est encore mélangé pendant 10 à 15 minutes. Le mélange pulvérisé obtenu est ensuite placé dans des coquilles de gélule en gélatine double taille « 2 » qui sont polies dans une machine de polissage de gélules.

C. Les patients peuvent recevoir le traitement suivant pendant six jours.

Jour 1: Trois comprimés de phosphate de chloroquine 500 mg (équivalant à 300 mg base)

Jour 2: Un comprimé de phosphate de chloroquine 500 mg (équivalant à 300 mg base) et une gélule contenant 25 mg du composé I.

Jour 3: Un comprimé de phosphate de chloroquine 500 mg (équivalant à 300 mg base) et une gélule contenant 25 mg du composé I.

Jour 4: Une gélule contenant 25 mg du composé I.

Jour 5: Une gélule contenant 25 mg du composé I.

Jour 6: Une gélule contenant 25 mg du composé I.

Exemple 2:

Traitement associant la chloroquine et le 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone (I) testé contre *P. cynomolgi* chez des singes rhésus.

L'effet thérapeutique du traitement combiné associant la chloroquine et le 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone (I) a été testé contre *P. cynomolgi* chez des singes rhésus. Le 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone (I) a été administré à une dose de 4,00 mg/kg (à 3 singes), 3,00 mg/kg (à 3 singes), 2,50 mg/kg (à 4 singes), 2,00 mg/kg (à 3 singes) et 1,25 mg/kg (à 9 singes) pendant 7 jours. La chloroquine a été administrée comme médicament concomitant à une dose de 5 mg/kg (base). La dose curative minimale du composé I s'est révélée être de 1,25 mg/kg chez 9 singes. Les doses supérieures à 1,25 mg/kg, c'est-à-dire 2,0 mg/kg (base), 3,00 mg/kg (base), 2,50 mg/kg (base) et 4,00 mg/kg (base) se sont aussi révélées curatives chez 3 singes, 3 singes, 4 singes

et 3 singes respectivement. Après l'arrêt du traitement, tous les singes ont été observés pendant 100 jours et les frottis sanguins sont restés négatifs chez tous les singes.

Exemple 3:

Données de l'étude de toxicité:

Le 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furanone (I) a été comparé à la primaquine pour la toxicité liée à la formation de méthémoglobine chez l'homme.

La toxicité du composé I liée à la méthémoglobine a été comparée à celle de la primaquine chez des sujets humains sains volontaires. Il a été observé que, lorsque les sujets humains ont reçu 25 mg par jour de composé I pendant 7 jours, la concentration de méthémoglobine est passée de 2,29 à 3,02 % et que, lorsqu'ils ont reçu 15 mg par jour de primaquine pendant 7 jours, la concentration de méthémoglobine est passée de 3,97 % à 16,23 %.

Il est donc évident, au vu des données ci-dessus, que le composé I est plus sûr que la primaquine.

REVENDICATIONS

1. Un kit pour le traitement du paludisme *P. vivax* comprenant:

a) une dose prédéterminée d'un premier agent anti-paludisme à savoir chloroquine;

b) une dose prédéterminée d'un second agent anti-paludisme à savoir 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]-amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)furan-one;

c) un matériel d'instruction contenant des instructions pour administrer les deux agents anti-paludisme pendant la période de traitement, où les agents anti-palludisme sont prévus pour une période entre 5 et 8 jours.

2. Un kit tel que revendiqué dans la revendication 1, dans lequel les agents anti-paludisme sont prévus pour un traitement de 6 jours de la manière suivante:

(a) cinq comprimés contenant 500 mg de phosphate de chloroquine (équivalent à 300 mg base);

(b) cinq gélules contenant 25 mg de 3-[1[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]éthylidène]-dihydro-2(3H)-furan-one (I);

(c) un matériel d'instruction pour indiquer l'administration des deux médicaments anti-paludisme dans le traitement du paludisme *P. vivax* de la manière suivante:

(i) administrer trois comprimés contenant 500 mg de phosphate de chloroquine (équivalent à 300 mg base) le premier jour;

(ii) administrer une gélule contenant 25 mg de composé I en même temps qu'un comprimé contenant 500 mg de phosphate de chloroquine (équivalent à 300 mg base) du deuxième jour au troisième jour; et

(iii) administrer une gélule contenant 25 mg de composé I du quatrième jour au sixième jour.

3. Un kit tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications précédentes, lequel est sous la forme d'une ou de plusieurs bandes dans lesquelles sont conditionnés les agents anti-paludisme.

4. Un kit tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications précédentes, lequel est sous la forme d'un petit emballage de carton ou autre, dans lequel le matériel d'instruction est sous la forme d'instructions imprimés prévus à l'intérieur de l'emballage en carton.

5. Un kit tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, lequel est sous la forme d'un petit emballage de carton ou autre, dans lequel le matériel d'instruction est sous la forme d'impressions sur l'emballage en carton et/ou sur la bande ou les bandes.

6. L'utilisation d'un premier agent anti-paludisme, à savoir chloroquine et d'un second agent anti-paludisme, à savoir 3-[I[[4-[(6-méthoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl-amino] éthylidène]-dihydro-2(3H) furan-one (I) dans la fabrication d'un médicament pour le traitement du paludisme provoqué par *P. vivax*, ledit traitement comprenant l'administration du premier agent anti-paludisme et du second agent anti-paludisme dans des doses prédéterminées et une séquence prédéterminée sur une période d'entre 5 et 8 jours.

7. L'utilisation selon la revendication 6, dans lequel le traitement comprend:

(a) l'administration de trois comprimés comprenant 500 mg de phosphate de chloroquine (équivalent à 300 mg base) le premier jour;

(b) l'administration d'une gélule contenant 25 mg du composé *I* en même temps qu'un comprimé contenant 500 mg de phosphate de chloroquine (équivalent à

300 mg base) du deuxième jour au troisième jour; et

(c) l'administration d'une gélule contenant 25 mg du composé I du quatrième jour au sixième jour.